



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 27 687 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 M 15/00

②① Aktenzeichen: 197 27 687.3
②② Anmeldetag: 20. 6. 97
④③ Offenlegungstag: 7. 1. 99

⑦① Anmelder:
Ziemer, Wolf, Dr.-Ing., 14197 Berlin, DE

⑦④ Vertreter:
PFENNING MEINIG & PARTNER, 10707 Berlin

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Inhalator
⑤⑦ Es wird ein Inhalator vorgeschlagen, der aus einem Einatmungsrohr und einem Spritzensystem, das die Wirkstoffe/Arzneimittel in das Einatmungsrohr einspritzt, wobei ein Schwingquarz auf die Nadel des Spritzsystems wirkt und die Wirkstoffe/Arzneimittel zerstäubt, wobei eine Antriebseinrichtung (Spritzenpumpe) den Kolben des Spritzsystems gesteuert bewegt, wodurch Tröpfchengröße und Tröpfchenkonzentration einstellbar sind, besteht.

DE 197 27 687 A 1

DE 197 27 687 A 1

Beschreibung

Ein Aerosol ist ein disperses System. Es besteht aus einem gasförmigen Dispersionsmittel (Kontinuum) und den Teilchen als die darin dispergierte feste oder flüssige Phase. Bei flüssigen Teilchen spricht man von einem Nebel, bei Feststoffteilchen von Staub (Schwebstaub). In der englischen Sprache wird noch nach der Entstehung der Nebel Elemente unterschieden: "fog" ist der meteorologische Nebel, "mist" oder "spray" der durch Zerstäubung einer Flüssigkeit künstlich erzeugte Nebel.

Der Kunstbegriff "Aerosol" wurde 1920 von dem deutschen Meteorologen August SCHMAUSS geprägt, der ihn in Analogie zum damals bereits bekannten Begriff "Hydrosol" (geprägt durch Thomas GRAHAM, Begründer der Kolloidchemie) bildete.

Aerosole sind diskret-disperse Systeme, d. h. die Teilchen sind eindeutig gegeneinander abgegrenzte Individuen mit unterscheidbarer Einlagerung in der kontinuierlichen Phase (Luft, oder allgemein Gas). In dieser Form können Aerosole durch einige wenige elementare Merkmale gekennzeichnet werden.

Nachfolgend werden speziell die Eigenschaften von flüssigen Aerosolteilchen (Sprays) beschrieben. Das einzelne, individuelle Teilchen/Tropfchen wird durch die folgenden 3 Merkmale beschrieben:

1. Form:

Tropfchen sind infolge der Oberflächenspannung immer kugelförmig

2. Größe:

Kugeldurchmesser

3. Substanz:

Die Tropfchensubstanz (Substanz = Material = Stoff) wird gekennzeichnet durch die physikalischen, chemischen, hygienischen, pharmazeutischen Eigenschaften, z. B. Massendichte, Oberflächenspannung, Brennbarkeit, usw.

Die Beschreibung eines Aerosols als Ansammlung vieler Teilchen (Teilchenkollektiv) wird durch 2 weitere Merkmale ergänzt:

4. Konzentration:

Häufig benutzt: Anzahlkonzentration, d. h. Anzahl der Tropfchen pro Volumeneinheit, z. B. $1/\text{cm}^3$ oder $1/\text{m}^3$, $1/\text{ft}^3$.

5. Partikelgrößenverteilung:

Ein Spray mit Tropfchen gleicher Größe nennt man monodispers, andernfalls polydispers.

Zur vollständigen Beschreibung eines Aerosols benötigt man ferner die

6. Materialeigenschaften des Dispersionsmittels:

Die Kenntnis der stofflichen Eigenschaften des Kontinuums ist erforderlich, weil damit die Wechselwirkungen zwischen den individuellen Tropfchen und dem Gas/der Luft beschrieben werden können: Transport, Verdunstung, Oxidation, usw.

Pharmazeutische Definition eines Aerosols

Nach ROSS [1] wird einem Aerosol dann eine pharmazeutische Bedeutung zugesprochen, wenn die Substanz (3. Merkmal in Pkt. 1.1) ein Arzneimittel ist.

Besondere Bedeutung hat die Applikation von Wirkstoffen in den Atmungsstrakt (Inhalation). Hierzu ist es erforderlich, genaue Kenntnisse über die Eindringtiefe der inhalierten Teilchen in Abhängigkeit von ihrer Größe zu haben.

In der Literatur [1-4] findet man die folgenden Angaben:

Nasen- und Rachenraum	> 30 μm
Luftröhre (Trachea)	20 ... 30 μm
Bronchien und Bronchiolen	10 ... 20 μm
terminale Bronchiolen	3 ... 10 μm
Alveolarakanäle und Alveolen	< 3 μm

Die Literaturwerte über die Partikelretention in der Lunge schwanken sehr stark. Es wäre eine umfassende Literaturrecherche erforderlich, um einen Vergleich der verschiedenen Modelle anstellen zu können (z. B. Task Group on Lung Dynamics, American Conference of Governmental Industrial Hygienists).

Als eine besonders wirksame, patientengerechte und einfache Applikation von Wirkstoffen wird die Druckgaszerstäubung von Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen angesehen. Die am häufigsten benutzten Treibgase wie R11, 12 und 114 sind hygienisch unbedenklich und z. B. in der National Formulary der USP XXII beschrieben.

Die oben genannten Treibgase haben aber den großen Nachteil, daß sie als FCKW's zum "Ozone Depletion" und "Global Warming" beitragen und ihre Verwendung deshalb verboten wird bzw. bereits verboten ist. Alternative Treibgase besitzen spezifische Nachteile: Brennbarkeit, chemische Reaktion mit dem Wirkstoff- usw.

ROSS [1] beschreibt noch einen weiteren Nachteil bei der Verwendung von Druckgas-aerosolen:

vielfach gelingt es dem Patienten nicht, den Sprühstoß mit seinem Einatmen so zu koordinieren, daß eine für die Wirkung ausreichende Menge der Wirkstoffteilchen inhaliert wird.

Hier wird das wichtige Problem der Dosierungssicherheit angesprochen.

Anforderungen an einen Inhalator ohne Treibgas

Die vorgenannten Nachteile der bisherigen Inhalationsapparate, die Treibgase zur Aerosolerzeugung benötigen, lassen es wünschenswert erscheinen, über ein Inhalationssystem zu verfügen, welches kein Treibgas zur Aerolisierung benötigt und eine genaue Dosierung ermöglicht.

Das neue Inhalationssystem müßte u. a. folgende Anforderungen erfüllen:

1. Ersatz der Treibgaszerstäubung durch andere Methoden
2. Genaue Mengendosierung
3. Einstellbare Tröpfchengröße je nach Applikationsort im Atmungstrakt
4. Speicherung aller Parameterdaten während der Inhalation.

Weitere Anforderungen wie Preis, Gewicht, Größe, Material, usw. müßten noch erarbeitet werden. Im folgenden Abschnitt soll eine mögliche Lösung als eine erste Idee beschrieben werden.

Literatur

1. ROSS, G.: Aerosole und Pumpenaerosole, Kapitel 18, S. 673–689, in Pharmazeutische Technologie, herausgeg. von SUCKER, Heinz; FUCHS, Peter und SPEISER, Peter; Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1991
2. BAUER, Kurt H.; FRÖMMING, Karl-Heinz; FÜHRER, Claus: Pharmazeutische Technologie, 4. durchgesehene Auflage, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart, 1993, darin Kapitel 11: Inhalationen, Aerosole, S. 246–252
3. VOIGT, Rudolf: Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf, 7. überarb. Auflage, Verlag Ullstein Mosby, Berlin, 1993, darin Kapitel 22: Aerosole/Inhalate, S. 515–524
4. MUTSCHLER, Ernst: Arzneimittelwirkungen; Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 6. völlig neubearb. und erweiterte Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1991, darin Teil B, Kapitel 4: Respirationstrakt, S. 449–462.

Kurzbeschreibung eines Inhalators ohne Treibgas

Ein intelligenter Inhalator ohne Treibgas würde aus den folgenden Bauteilen bestehen:

1. Inspirationsluftkanal
2. Aerosolgenerator
3. Netz- und Steuerteil

In der Prinzipskizze auf Seite 11 sind die Bauteile/-elemente dargestellt.

Inspirationsluftkanal

Der Inspirationsluftkanal besteht aus einem Kunststoffrohr mit aufsetzbarem Mundstück, durch das der Patient die normale Raumluft ansaugt.

Am Eintritt des Inspirationsluftkanals befindet sich ein Schwebstofffilter (Sterilfilter), das den Schwebstaub der Raumluft vollständig herausfiltriert. Die Qualität des Sterilfilters sollte H14 nach DIN EN 1822-1 betragen. Das Schwebstofffilter/Sterilfilter wird als einschraubbares Ersatzteil ausgebildet und soll verhindern, daß Schwebstaub aus der Umgebungsluft während des Inhalationsvorganges in den Respirationstrakt des Patienten gelangt.

Nach dem Schwebstofffilter kann gegebenenfalls eine Befeuchtungs- und Nachheizeinrichtung eingesetzt werden, um das Austrocknen der Mundhöhle zu verhindern bzw. zu verringern.

Nach diesen Einrichtungen muß gegebenenfalls ein Rückschlagventil bzw. eine Rückschlagklappe eingebaut werden, um zu verhindern daß bei falscher Atmung (Expiration) das Aerosol in die vorgenannten Bauelemente gelangt.

Nach dem Rückschlagventil befindet sich die Aerosolverteilmadel, aus der die Tröpfchen der flüssigen Arzneiform ausgestoßen werden. Die Tröpfchen besitzen wegen ihrer Kleinheit eine nur sehr geringe Eigenträgheit und folgen der Luftströmung während des Einatmungstaktes nahezu sofort. Das Rückschlagventil dient gleichzeitig als Schaltelement, mit dem die Aerosolerzeugung gesteuert wird (An/Aus-Steuerung).

Über das Mundstück gelangt die sterilfiltrierte, gegebenenfalls befeuchtete und erwärmte Luft angereichert mit dem Wirkstoff-Aerosol in den Respirationstrakt.

Die Bauelemente im Inspirationsluftkanal müssen so gestaltet werden, daß sie bei der Einatmung einen nur geringen Strömungswiderstand erzeugen.

Schwingnadel-Aerosol-Generator

Das Wirkstoff-Aerosol wird nach dem Prinzip "Vibrating-Needle-Aerosol-Generator" erzeugt, das nachfolgend beschrieben wird.

Eine Fertigspritze (VIS-Erzeugnis) wird in das Aerosolgenerator-Fach des Inhalators eingesetzt, wobei die Fingerauflage der Spritze als Festpunkt dient. Die Fertigspritze enthält den aufgezogenen Wirkstoff in flüssiger Form (Lösung, Suspension oder Emulsion) und besteht – maschinenbaulich gesehen – aus einem Zylinder-Kolben-System.

Die Kanüle oder Nadel der Fertigspritze wird durch einen Schwingquarz gesteckt und ragt dann in den Inspirationsluftkanal hinein. Nun wird der Kolben über die Kolbenstange mittels einer Schubstange in den Zylinder eingedrückt. Die Schubstange ist gekoppelt mit einem Schrittmotor, der die Schubkraft erzeugt.

Auf dem Schrittmotor wird ein kleines Getriebe gesteckt, mit dem die erforderliche, sehr geringe Schubgeschwindigkeit im $\mu\text{m/s}$ -Bereich erzeugt wird.

Durch die gleichförmige Absenkung des Kolbens wird die Flüssigkeit aus der Spritze verdrängt, d. h. es wird das Fluidvolumen V in der Zeit t über die Nadel herausgespritzt. Der so entstehende Volumenstrom

$$\dot{V} = \frac{V}{t}$$

ist gleich dem Produkt aus Spritzenquerschnitt A_S und Schubgeschwindigkeit u :

$$\dot{V} = \frac{V}{t} = A_S \cdot u = \frac{\pi}{4} \cdot D_S^2 \cdot u \quad (1)$$

wobei D_S = innerer Durchmesser der Spritze.

Der aus der Nadel herausschießende Flüssigkeitsstrahl würde erst nach einer gewissen Strecke von der Größenordnung 1 dm in Tröpfchen zerfallen. Es kommt also darauf an, den Strahlzerfall gezielt zu beschleunigen. Dazu dient der Schwingquarz.

Die Schwingung des Quarzes wird durch den umgekehrten piezoelektrischen Effekt erzeugt. Der piezoelektrische Effekt besteht in der Erzeugung von Ladung bei mechanischer Belastung gewisser Kristalle wie z. B. Quarz in bestimmten Richtungen zu den Kristallachsen. Durch die mechanische Belastung des Kristalls verschieben sich die Atome gegeneinander. Damit sind dielektrische Verschiebungen verbunden, welche eine meßbare freie Oberflächenladung erzeugen.

Der piezoelektrische Effekt ist umkehrbar, d. h. legt man eine Ladung an den Kristall an, dann dehnt er sich aus oder zieht sich zusammen, je nach Ladungspolarität.

Legt man nun hochfrequente Wechselladung/-strom an, fängt der Kristall an zu schwingen.

Die Schwingung des Schwingquarzes wird nun auf die Nadel übertragen (Vibrating-Needle). Dadurch wird der aus der Nadel schießende Flüssigkeitsstrahl periodisch eingeschnürt und in Tröpfchen von nahezu gleicher Größe zerlegt (monodisperses Aerosol). Der Tröpfchenanzahlstrom N , d. h. die pro Zeiteinheit erzeugte Anzahl von Tröpfchen, ist gleich der Frequenz f der Kristallschwingung:

$$N = f \quad (2)$$

Damit kann die folgende Gleichung zur Abschätzung der Tröpfchengröße D_T aufgestellt werden:

$$\dot{V} = \frac{\pi}{4} \cdot D_S^2 \cdot u = N \cdot \frac{\pi}{6} \cdot D_T^3 = f \cdot \frac{\pi}{6} \cdot D_T^3 \quad (3)$$

bzw. umgestellt nach D_T :

$$D_T = \sqrt[3]{\frac{3}{2} \cdot \frac{D_S^2 \cdot u}{f}} \quad (4)$$

Beispiel

Der Innendurchmesser der Spritze sei $D_S = 6 \text{ mm} = 6 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ und die Vorschubgeschwindigkeit des Kolbens betrage $u = 1 \mu\text{m/s} = 10^{-6} \text{ m/s}$.

Wenn die Schwingungsfrequenz des Schwingquarzes auf $f = 100 \text{ kHz} = 100.000 \text{ 1/s}$ eingestellt wird, erhält man eine Tröpfchengröße von

$$D_T = \sqrt[3]{\frac{3}{2} \cdot \frac{(6 \cdot 10^{-3})^2 \cdot 10^{-6}}{100.000}} = 8,1 \cdot 10^{-6} \text{ m} = 8,1 \mu\text{m}$$

Der Luftvolumenstrom V_L während der Inspirationsphase (in dem die Tröpfchen dispergiert werden) kann bei normaler Atmung mit 16 Atemzügen pro Minute und einem Atemzugvolumen von ca. 1,5 L wie folgt abgeschätzt werden:

$$\dot{V}_L = \frac{16 \cdot 1,5 \cdot 1000}{60} = 400 \frac{\text{cm}^3}{\text{s}}$$

Damit kann die Tröpfchenanzahlkonzentration der Einatemungsluft abgeschätzt werden:

$$C_{N,T} = \frac{\dot{N}}{\dot{V}_L} = \frac{100.000}{400} = 250 \text{ Tröpfchen cm}^{-3}$$

Die Gleichungen sollen verdeutlichen, daß mit der "Vibrating-Needle"-Methode die Tröpfchengröße der Wirkstoff-Flüssigkeit variiert und auf den gewünschten Applikationsort im Respirationstrakt (Bronchien, Bronchiolen, Alveolen) eingestellt werden kann.

Netz- und Steuerteil

5

Das Netzteil sollte aus einer wiederaufladbaren Batterie bestehen, deren Größe und Leistung noch bestimmt werden müssen, und den dafür erforderlichen Netzstecker zum Anschluß an das 230 V-Wechselstromnetz.

Gegebenenfalls sollte ein Anschluß für die Pkw-Batterie vorgesehen werden (Steckverbindung über den Zigarettenanzünder).

10

Die Steuerungsplatinen enthalten die Logik des Inhalators, z. B.

- Überwachung der Batterieladung bzw. des Ladevorgangs
- Steuerung des Schrittmotors und der Vorschubgeschwindigkeit des Spritzenkolbens (Mengenkontrolle)
- Erzeugen des hochfrequenten Wechselstromes und der Steuerung der Tröpfchengröße
- Wechselwirkung mit der Arzt/Patient-Tastatur, Datenein- bzw. -ausgabe, Datenspeicherung usw.

15

Patentansprüche

20

Inhalator bestehend aus einem Einatemungsrohr, einem Spritzensystem, das die Wirkstoffe/Arzneimittel in das Einatemungsrohr einspritzt, wobei ein Schwingquarz auf die Nadel des Spritzensystems wirkt und die Wirkstoffe/Arzneimittel zerstäubt wobei eine Antriebseinrichtung (Spritzenpumpe) den Kolben des Spritzensystems gesteuert bewegt, wodurch Tröpfchengröße und Tröpfchenkonzentration einstellbar sind.

25

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

30

35

40

45

50

55

60

65

